

COMUNICACIÓN

Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico (IHQ) de linfoma no Hodgkin (LNH) en un canino hembra

Histopathological and immunohistochemical (IHC) diagnosis of non-Hodgkin lymphoma (LNH) in a female canine

Martha Losada¹, Alba Poche¹, Victoria Velásquez^{2,3}, Víctor Sanchez²

RESUMEN

Se describe el caso clínico de un paciente canino, hembra de 2 años, raza French Poodle, quien había presentado tres celos evidentes en un periodo menor a seis meses, según refiere el propietario. En la exploración clínica inicial se observó un paciente apoplético y en examen de aparato genitourinario se evidenció abundante secreción cerosanguinolenta vaginal. El estudio ecográfico de la región inguinal revela la presencia de una estructura hiperecogénica de forma redondeada no específica con múltiples áreas oncogénicas sugestivas de piometra. Se practicó citología por punción de la masa guiada por ecógrafo que arrojó como diagnóstico presuntivo neoplasia de células redondas. Se practica laparotomía exploratoria en la que se evidenció una masa de color rojizo en el cérvix de 8 cm de diámetro y 3 cm de ancho. El estudio histopatológico de la muestra de la masa tumoral dio como diagnóstico definitivo neoplasia maligna de células grandes consistente con linfoma no Hodgkin de grado intermedio. La confrontación con biomarcadores CD3 arrojó un resultado de reactividad severa con distribución multifocal extensa. Dadas las condiciones de casuística se realizó la eutanasia. La necropsia dejó en evidencia focos metastásicos en costilla.

Palabras clave: células grandes, biomarcadores, CD3, canino, hembra, cérvix

¹ Centro Veterinario Sabuesos, Florencia, Caquetá, Colombia

² Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de la Amazonia, Florencia, Caquetá, Colombia

³ E-mail: lavictoria.91@gmail.com

Recibido: 19 de marzo de 2019

Aceptado para publicación: 12 de febrero de 2019

Publicado: 22 de junio de 2020

ABSTRACT

The clinical case of a 2-year-old female canine patient, French Poodle breed, who had presented three evident oestrous in a period of less than six months, according to the owner, is described. In the initial clinical examination, a patient with apoplexy signs was observed and in the examination of the genitourinary apparatus, abundant vaginal sero-bloody secretion was evident. The ultrasound study of the inguinal region reveals the presence of a non-specific rounded hyperechogenic structure with multiple oncogenic areas suggestive of pyometra. Cytology was performed by ultrasound-guided mass puncture that showed as a presumptive diagnosis of round cell neoplasia. An exploratory laparotomy is performed in which a mass of reddish colour in the cervix of 8 cm in diameter and 3 cm wide was evident. Histopathological study of the tumour mass sample gave a definitive diagnosis of malignant neoplasm of large cells consistent with intermediate grade non-Hodgkin lymphoma. The confrontation with CD3 biomarkers yielded a severe reactivity result with extensive multifocal distribution. Given the casuistic conditions, euthanasia was performed. The autopsy showed metastatic foci in the ribs.

Key words: large cells, biomarkers, CD3, canine, female, cervix

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son neoplasias propias tanto del tejido linfoide como hematopoyético, pudiéndose diferenciar dos tipos principales, el linfoma Hodgkin y el no Hodgkin. En humanos, la menor incidencia es del primero (4/100 000 habitantes) y la mayor en el segundo (14/100 000 habitantes) (Aristizabal *et al.*, 2010). En perros, Briseño *et al.* (2014) informa de una tasa de 15-30 casos/100 000 perros/año para el linfoma no Hodgkin (LNH). Este tipo de neoplasias son relativamente recientes en el campo de la Medicina Veterinaria de pequeños animales, tanto que algunos autores refieren que esta entidad suma el 5% de todos los nuevos cánceres en perros (Docampo *et al.*, 2011).

Los LNH son tumores de más rápido crecimiento, dado que se estima pueden duplicar sus células entre las 24 y 48 horas (Galvis, 2016; Drenou *et al.*, 2018). La anatomía patológica de este linfoma demuestra un índice mitótico elevado y un patrón en cie-

lo estrellado de linfocitos malignos rápidamente proliferativos (Gutiérrez, 2019). La etiopatogenia del LNH no se encuentra claramente definida; sin embargo, estudios recientes han informado que la expresión del oncogén c-MYC determina la germinación del linfoma en las células B, además de la participación de algunos cromosomas como el 2, 8, 14 y 22 (Murrieta *et al.*, 2009; Pinilla *et al.*, 2009; Pérez, *et al.*, 2014; Pinello *et al.*, 2019).

El linfoma Hodgkin se caracteriza por presentar un parénquima compuesto por dos células de origen linfoide, las células de Hodgkin y las Reed-Stenberg, mientras que el linfoma no Hodgkin exhibe un tejido tumoral compuesto casi exclusivamente por células neoplásicas con estroma muy escaso (Docampo *et al.*, 2011). Para el esclarecimiento del pronóstico del linfoma, diversos autores sugieren el uso de herramientas de biología molecular como la inmunohistoquímica. Puntualmente, el receptor de membrana CD3 es el de elección para la confirmación oncológica (Murrieta *et al.*, 2009).



Figura 1. Linfoma no Hodgkin situado en cervix de una perra French Poodle de 2 años, vista a la exposición del aparato reproductor por celiotomía



Figura 2. Aspecto real de linfoma no Hodgkin LNH luego de realizada la escisión en una perra French Poodle de 2 años

El presente trabajo reporta los hallazgos histopatológicos de un caso atípico de linfoma no Hodgkin en paciente canino hembra.

CASO CLÍNICO

Se presenta a consulta externa al Centro Veterinario Sabuesos, en Florencia, Caquetá (Colombia), un paciente canino hem-

bra, raza French Poodle de 2 años y 6.3 kg de peso, con su plan sanitario vigente. El propietario refiere que la paciente llegó a presentar evidencia de tres celos durante un periodo de seis meses. Así mismo, mencionó que la paciente presentó una fuerte descarga sero-sanguinolenta posterior a la vacunación antirrábica.

Al examen clínico se encontró un paciente con actitud apoplética. Las constantes fisiológicas estuvieron dentro del rango normal para la especie. El estudio ecográfico de la región inguinal reveló la presencia de una estructura hiperecogénica de forma redondeada no específica con múltiples áreas oncogénicas sugestivas de piometra. Se tomaron muestras para citología por punción de la masa guiada por ecógrafo que arrojó como diagnóstico presuntivo neoplasia de células redondas.

Con base en los hallazgos de imagenología y de la exploración clínica, se decide practicar laparotomía exploratoria, la que evidenció una masa de color rojizo en el cervix de cerca de 8 cm de diámetro y 3 cm de ancho (Figuras 1 y 2). Una muestra de la masa tumoral se remite a estudio histopatológico y cuyo diagnóstico definitivo fue neoplasia maligna consistente con linfoma no Hodgkin de células grandes. La confirmación inmunohistoquímica se realizó mediante el confrontamiento de la masa tumoral con los marcadores moleculares CD3 y PAX-5, donde el primero mostró una reacción severa y el segundo fue una reacción escasa. Se practicó la eutanasia al paciente y en la necropsia se observaron focos metastásicos en las costillas.

DISCUSIÓN

Los linfomas representan el 10-15% de las neoplasias en niños siendo frecuente la aparición abdominal, intestinal, mesentérica y del aparato genitourinario (Saenz *et al.*, 2015). Contrariamente, los tumores de la glándula mamaria son los de mayor inciden-

cia en perros (Pérez *et al.*, 2014), pero a juzgar por la edad se pueden deducir ciertas similitudes dada la corta longevidad del paciente descrito en el presente trabajo (2 años) y la edad de mayor frecuencia de aparición de los linfomas. El linfoma no Hodgkin se caracteriza por una alteración del cromosoma 8q24 y expresa inmunomarcadores característicos como c-myc, CD45, CD3, CD20 y CD79a (Pinello *et al.*, 2019).

Estudios realizados en humanos sugieren que afecciones virales como herpesvirus o VIH pueden desencadenar alteraciones proliferativas sobre el tejido linfóide y, por ende, los linfomas (Aristizabal *et al.*, 2010). En cuanto a la aparición del linfoma de Burkitt (LB) en el aparato reproductor, es común observarlo en los ovarios, pero infrecuente en el útero (Pérez *et al.*, 2014), como es el caso del presente reporte.

La identificación primaria del LNH fue indispensable para ajustar la terapia curativa; es decir, determinar el lugar de germinación del tumor. De allí se determinó que el LNH diagnosticado mediante histopatología e inmunohistoquímica (IHQ) evidenció que la celularidad presente tanto en el aparato reproductor como en el tejido muscular esquelético había células compatibles con el linfoma, por lo cual se determina metástasis desconociendo el foco primario.

En medicina humana, el pronóstico del LNH suele ser regular a malo, sin llegar a reservado, dado que se pueden realizar estudios biomoleculares que permiten establecer el protocolo terapéutico apropiado. Sobre el tratamiento quirúrgico, diversos autores (Murrieta, *et al.*, 2009; Drenou *et al.*, 2018; Smallwood *et al.*, 2019) mencionan que existen muchas discrepancias entre cirujanos sobre la efectividad de las intervenciones.

La expresión severa, evidenciada en la inmunohistoquímica, del receptor CD3 en la muestra de linfoma no Hodgkin coincide con los resultados hallados en la literatura (Veloza

et al., 2017), donde se registra mayor actividad celular de CD3 en las células T del LNH. Otros estudios sugieren una tendencia y relación entre la expresión de CD3 y metástasis del LNH en perros (Zmigrodzka *et al.*, 2018).

Para el presente caso, por tratarse de una casuística muy poco estudiada y reportada en animales de compañía, se decidió en junta médica la eutanasia del animal. Drenou *et al.* (2018) reportan el uso de ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexate, citarabina y rituximab con resultados buenos, mas no excelentes, en cuanto al tratamiento curativo. Las combinaciones de ciclofosfamida y vincristine ofrecen alta respuesta inicial para posteriormente mostrar recidivas y así dar cabida final a la radioterapia (Docampo *et al.* 2011); de allí que estos resultados ratifican la decisión ética tomada sobre el paciente del presente caso.

LITERATURA CITADA

1. **Aristizabal M, Osorio L, Pedraza F. 2010.** Inmunotipificación de linfoma canino y su relación con el pronóstico clínico. *Vet Zootec* 4: 23-29.
2. **Briseño A, Quezada D, Castañeda A, Macías M, Pintor J. 2014.** Linfoma tipo Burkitt bilateral de ovario. Presentación de un caso. *Cir Cir* 82: 212-218.
3. **Docampo J, Mariluis C, Civitarese G, Castillo C, Morales C, Bruno C. 2011.** Linfoma Burkitt del seno esfenoidal en pediatría. Reporte de caso. *RAR* 75: 97-101.
4. **Drenou B, Lamy T, Amiot L, Fardel O, Caulet S, Sasputes M, Diebold J. 2018.** CD3-CD56+ non-Hodgkin's lymphomas with an aggressive behavior related to multidrug resistance. *Blood* 89: 2966-2974.
5. **Galvis K. 2016.** Linfoma de Burkitt: características clínicas, patológicas y moleculares en población pediátrica.

- Tesis de Especialista en Patología Anatómica y Clínica. Bogotá, Colombia: Univ. Nacional de Colombia. 136 p.
6. **Gutiérrez A. 2019.** Current real-life results and future options of gemcitabine-based salvage therapy for relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Acta Haematol-Basel* 141: 187-188. doi: 10.1159/000496915
 7. **Murrieta H, Villalobos A, García S. 2009.** Linfoma: aspectos clínicos y de imagen. *Anal Radiol Méx* 1: 81-97.
 8. **Pérez L, Álvarez F, García O, Hernández A, Moreno R, Llanes D. 2014.** Linfoma de Burkitt. a propósito de un caso. *Mediciego* 20(Suppl 2): 1-4.
 9. **Pinello C, Niza J, Fonseca L, de Matos A. 2019.** Incidence, characteristics and geographical distributions of canine and human non-Hodgkin's-lymphoma in the Porto region (North West Portugal). *Vet J* 245: 70-76. doi: 10.1016/j.tvjl.2019.01.003
 10. **Pinilla R, López S, Quintana J, AL-EZZI A. 2009.** Linfoma de Burkitt de localización abdominal: dos casos operados en el Hospital Al-Wahdah, Maabar, Yemen. *Rev Colomb Cirugía* 24: 106-113.
 11. **Saenz A, Andrade R, Torres M. 2015.** Linfoma de Burkitt. *Apuntes Científicos Uniandinos* 19: 18-21.
 12. **Smallwood K, Tanis J, Grant I, Blackwood L, Killick R, Amores I, Elliott J, et al. 2019.** Evaluation of a multi-agent chemotherapy protocol combining dexamethasone, melphalan, actinomycin D, and cytarabine for the treatment of resistant canine non-Hodgkin high-grade lymphomas: a single centre's experience. *Vet Comp Oncol* 17: 165-173. doi: 10.1111/vco.12457
 13. **Veloza L, Collazos M, Olaya N, Salas S, Corredor A, Diez H, Castellanos I, et al. 2017.** Presencia del marcador LMP-1 del virus Epstein-Barr en linfomas de caninos. *Rev Med Vet Zoot* 64: 11-21. doi: 10.15446/rfmvz.v64n3.-68691
 14. **Zmigrodzka M, Rzepecka A, Krzyzowska M, Witkowska O, Cywinska A, Winnicka A. 2018.** The cyclooxygenase-2/prostaglandin E₂ pathway and its role in the pathogenesis of human and dog hematological malignancies. *J Physiol Pharmacol* 69: 653-661. doi: 10.26402/jpp.2018.5.01